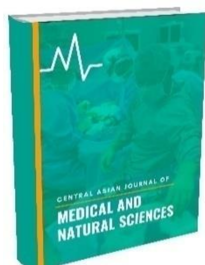
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 02 Issue: 07 | Jan-Feb 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Особенности Углеводного Обмена У Пациентов С Синдромом Кушинга

1. **Ю. А. Холматова**
2. **Д. м. н Г. Дж. Наримова**
3. **К. м. н. С.С. Иссаева**
4. **Ш.Э. Эргашова**
5. **Д. м. н Х. К. Насирова**

Received 30th Jan 2022,
Accepted 30th Jan 2022,
Online 2nd Feb 2022

[1] Магистр 2-го курса, Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт.
yulduzxon004@mail.ru

[2,3,4] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова
narimova71@mail.ru
dr.saodat01@mail.ru,
Ergashova9009@mail.ru

[5] Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Аннотация: В статье рассказывается о синдроме Кушинга - гипоталамо-гипофизарном заболевании, клинические проявления которого обусловлены избыточным синтезом глюкокортикоидов надпочечниками под влиянием гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Актуальность изучения углеводного обмена у больных с синдромом Кушинга объясняется частым возникновением нарушений обмена глюкозы. Эффективность лечения гипергликемии у таких пациентов может быть снижена из-за сложности достижения ремиссии/излечения основного заболевания, а также из-за применения специфической терапии, способствующей развитию гипергликемии.

Ключевые слова: Синдром Кушинга, АКТГ, Кортизол, СД, углеводного обмена, гиперкортицизм, глюкокортикоид, инсулинорезистентность, гипопитуитаризм, нарушение толерантности к глюкозе, глюконеогенеза кетоконазола

Введение. Синдром Кушинга является гипоталамо - гипофизарным заболеванием, клинические проявления которого обусловлены избыточным синтезом глюкокортикоидов надпочечниками под влиянием гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) (28). Выделяют АКТГ-зависимый гиперкортицизм, развивающийся за счет стимуляции надпочечников адренокортикотропным гормоном, вырабатывающимся опухолью гипофиза или АКТГ-секретирующей опухолью внегипофизарной локализации (рак легкого, бронхов, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта), а также АКТГ независимый гиперкортицизм, возникающий за счет опухолей надпочечников, продуцирующих в избыточном количестве глюкокортикоиды (ГК) (6). Аденомы гипофиза наблюдаются у более

чем 70 % пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, также данная патология в 5 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин (6). Клиническая картина гиперкортицизма складывается из таких проявлений, как диспластическое ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дерматологические нарушения, гипогонадизм, нарушения углеводного и липидного обмена (28, 45).

Актуальность изучения углеводного обмена у пациентов с синдромом Кушинга объясняется частым возникновением нарушений метаболизма глюкозы, с одной стороны, и сложностями в подборе сахароснижающей терапии у данных категорий пациентов, с другой. Эффективность лечения гипергликемии у таких больных может быть снижена ввиду сложности достижения ремиссии/излечения основного заболевания, а также вследствие применения специфической терапии, способствующей развитию гипергликемии.

Патофизиология сахарного диабета при СК. Гиперкортизолемия - это серьезное состояние, характеризующееся нарушением обмена веществ, которое может включать висцеральное ожирение, стеатоз печени, дислипидемию и сахарный диабет (СД) (75, 47). Считается, что распространенность СД у пациентов с синдромом Кушинга (СК) составляет от 20 до 45% (16). Примерно у 10–30% пациентов наблюдается нарушение толерантности к глюкозе, а общая распространенность нарушений метаболизма глюкозы достигает почти 70% случаев (16). Никаких гендерных различий в распространенности не было отмечено (57). Вообще говоря, тяжесть гиперкортизолизма взаимосвязана с инсулинорезистентностью и СД (59), хотя корреляция не всегда подтверждается (52, 1). Это несоответствие может зависеть от широкой индивидуальной восприимчивости к глюкокортикоидам.

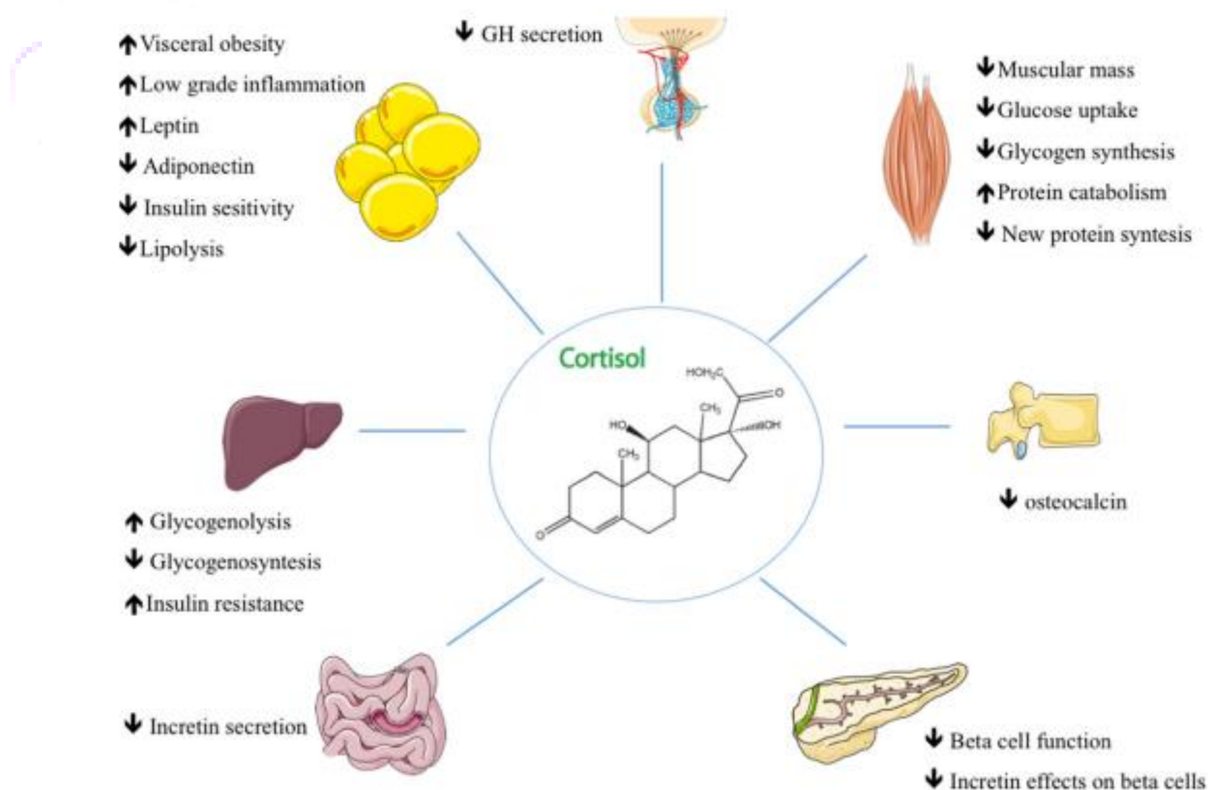


Рис. 1. Основные механизмы действия при диабете, вызванном глюкокортикоидами, и их влияние на ткани-мишени при СК

Возраст, генетическая предрасположенность и переменные образа жизни в сочетании с продолжительностью и степенью гиперкортицизма могут в значительной степени действует на нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с СК (67). Нарушение метаболизма глюкозы может быть важным фактором высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СК.

Кортизол, который является стероидным гормоном, регулирует широкий спектр процессов в организме, но свой основной эффект проявляет после приема пищи. Он снижает чувствительность к инсулину. (41). В печени хронический гиперкортизолизм повышает уровень глюкозы натощак и после приема пищи, когда они действуют как контраинсулярные гормоны, обеспечивая субстрат для окислительного метаболизма, стимулируя липолиз и протеолиз с последующим высвобождением жирных кислот и аминокислот и индукцией выработки глюкозы за счет стимуляции глюконеогенеза и ингибирования синтеза гликогена (Рис. 1) (16). Он регулирует гены-мишени, реагирующие на глюкокортикоиды, путем активации ключевых глюконеогенные ферментов, такие как фосфоенолпируват карбоксикиназа и глюкозо-6-фосфатаза (16). Хронический воздействие глюкокортикоидов также вызывает селективную резистентность к инсулину, которая препятствует ингибирующее действие инсулина на продукцию глюкозы в печени (9). 70–80% потребления глюкозы приходится на скелетные мышцы организма. СК увеличивает скорость протеолиза и потери мышечной массы (38) с последующим снижением мышечной инсулинорезистентности и нарушение усвоения глюкозы (69). В скелетных мышцах избыток кортизола снижает чувствительность к инсулину с последующим увеличением уровня глюкозы в общем кровообращении. Избыток ГК влияет на чувствительность к инсулину посредством двух различных механизмов: напрямую, путем нарушения сигнального пути рецептора инсулина, а также косвенно, путем модификации метаболизма липидов и белков (55). Это действие в основном отражается на снижении синтеза гликогена и поглощения глюкозы. Прямое вмешательство ГК в сигнальный путь рецептора инсулина было продемонстрировано в основном на животных, исследованиями in vitro и in vivo, которые подтвердили, что ГК не влияют на экспрессию рецептора инсулина, а в основном вызывают пострецепторный дефект (57). Действительно, в клетках скелетных мышц крыс дексаметазон снижает экспрессию и фосфорилирование важных молекул, опосредующих действие рецептор инсулина на внутриклеточных уровнях, включая субстрат рецептора инсулина (IRS) -1, фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и протеинкиназу B (PKB / AKT). Эти действия приводят к уменьшению миграции переносчика глюкозы GLUT4 на поверхность клетки с последующим уменьшением захвата глюкозы (61, 74), а также к снижению фосфорилирования гликогенсинтазы киназы (GSK) -3 с последующим уменьшением синтеза гликогена (60).

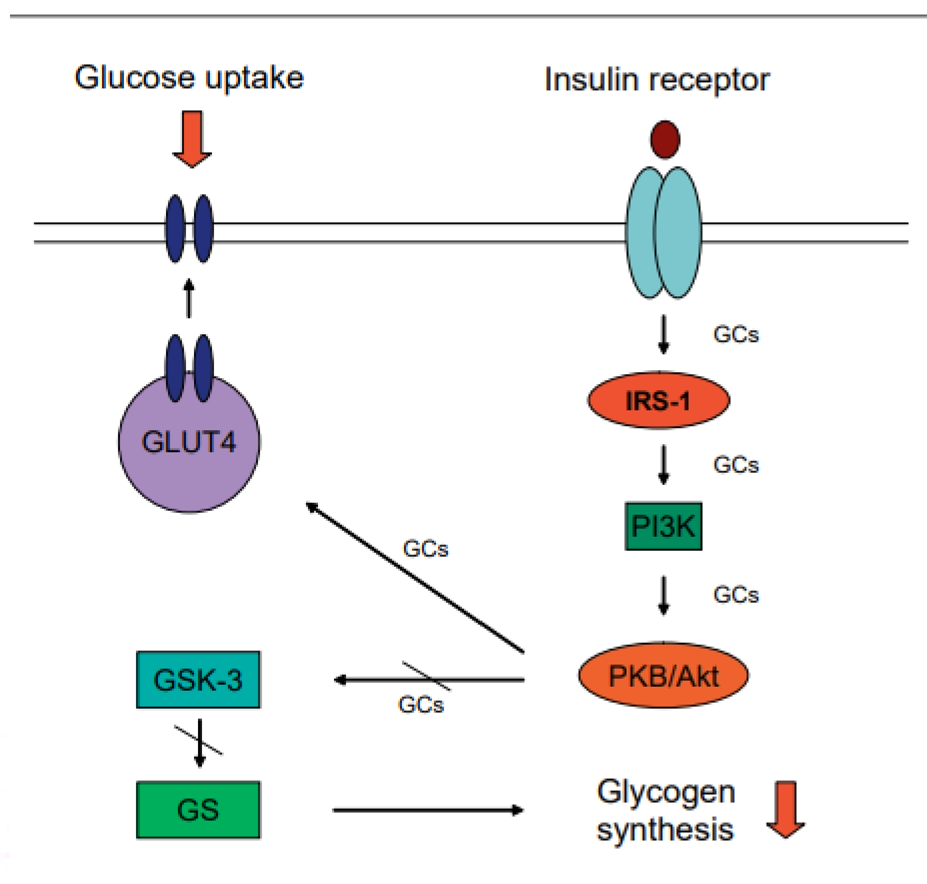


Рис. 2. Влияние ГК на сигнальные пути рецептора инсулина. IRS-1 = субстрат рецептора инсулина-1; PI3K = фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB = протеинкиназа B; GSK-3 = гликогенсинтаза киназа-3.

У людей ограниченное количество исследований по лечению дексаметазоном у здоровых людей, похоже, подтверждают эти результаты. На рис. 2 схематично показано влияние ГК на сигнальный путь рецептора инсулина в скелетных мышцах.

В печени избыток кортизола увеличивает выработку глюкозы либо напрямую, активируя ряд генов, участвующих в метаболизме глюкозы (73), либо косвенно, противодействуя метаболическому действию инсулина, наиболее важного гормона, ответственного за подавление эндогенного производства глюкозы (58). Прямое увеличение продукции глюкозы может происходить в базальном состоянии и, вероятно, связано с разными механизмами: 1 - индукцией экспрессии основных ферментов глюконеогенеза (71); 2 - стимуляция липолиза и протеолиза с последующим увеличением количества субстратов для глюконеогенеза (32), и 3 - усиление различных гормонов, участвующих в метаболизме глюкозы, в основном глюкагона, действие которого приводит к увеличению продукции глюкозы (18). Непрямое увеличение выработки глюкозы, достигаемое за счет антагонизма к действию инсулина, в основном отражается на снижении накопления гликогена в печени (54).

Абдоминальное ожирение тесно связано с метаболическим синдромом и СК; липиды, полученные из адипоцитов, в висцеральной жировой ткани могут способствовать возникновению периферической инсулинорезистентности и СД (16). ГК играют ключевую роль в регуляции дифференцировки, распределения и метаболизма жировой ткани. Четко задокументировано, что ГК способны стимулировать дифференциацию преадипоцитов в адипоциты, которые ответственны за увеличение жировой массы тела, связанное с избытком

ГК. Тем не менее, глюкокортикоиды оказывают заметно различающееся действие на периферическую и висцеральную жировую ткань, поскольку они конкретно усиливают висцеральный жир, в то время как они проявляют относительно сокращающий эффект на периферический жир, определяя типичное центральное ожирение, связанное с синдромом Кушинга (63). Кроме того, ГК существенно влияют на метаболизм жировой ткани, влияя на синтез и высвобождение различных гормонов, в основном адипокинов, которые способствуют развитию инсулинорезистентности (31). Возникновение инсулинорезистентности в жировой ткани вместе с преобладанием висцеральной или периферической жировой ткани участвуют в патогенезе «метаболического синдрома», который связан с развитием нарушения метаболизма глюкозы.

Было обнаружено, что избыток глюкокортикоидов влияет на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, которые физиологически играют ключевую роль в метаболизме глюкозы и отвечают за адаптацию секреции инсулина к периферической чувствительности к инсулину для поддержания нормального уровня циркулирующей глюкозы (30). Роль избытка ГК на секрецию инсулина обсуждается давно. Данные, собранные в литературе по этому вопросу, позволяют предположить, что влияние ГК на функцию бета-клеток поджелудочной железы сильно зависит от типа и дозы ГК, продолжительности воздействия. Однако большинство исследований проводилось на животных. Было продемонстрировано, что введение ГК in vitro в бета-клетки поджелудочной железы грызунов снижает высвобождение инсулина, вероятно, действуя на уровне различных стадий процесса секреции инсулина (55). Действительно, было зарегистрировано, что ГК снижают экспрессию транспортера глюкозы наиболее важных ферментов, ответственных за начало окисления глюкозы и активацию энергетического метаболизма, необходимого для процесса секреции GLUT2 (26) и глюкокиназы (8, 33). Кроме того, избыток ГК, по-видимому, влияет на сигнальный путь и действие различных стимуляторов секреции инсулина. Введение ГК грызунам in vivo подтверждает ингибирующее действие ГК на секрецию инсулина, хотя этот эффект, по-видимому, индуцируется в большей степени после острого, чем после хронического введения (55). У людей острое введение ГК нарушает секрецию инсулина с последующим повышением уровня глюкозы (69). Однако увеличение секреции инсулина было продемонстрировано с помощью клэмп-метода у здоровых субъектов после кратковременного лечения ГК, что свидетельствует о механизме компенсации бета-клетками поджелудочной железы периферической резистентности к инсулину, вызванной ГК (37), хотя имеются противоречивые данные. были произведены с использованием более физиологических процедур (33). Долгосрочное лечение ГК, по-видимому, вызывает дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы, вероятно, как следствие ингибирования синтеза и секреции инсулина, а также апоптоза бета-клеток поджелудочной железы, прямо или косвенно индуцированного ГК с последующей потерей бета-клеток поджелудочной железы и развитие сахарного диабета, особенно у восприимчивых людей (55).

Хотя в исследование выявили нормальную секрецию инкретина и снижение высвобождение инсулина из β-клетки. Кортизол необходим для нормального развития мозгового вещества надпочечников, которое участвует на синтезе, хранении и секреции катехоламинов хромаффинными клетками; его избыток усиливает адренергическое глюконеогенеза (22). Избыток кортизола также оказывает важное влияние на ГР / ИФР-1, приводя к увеличению висцерального жира и резистентности к инсулину (17, 27). Кость также участвует в гомеостазе глюкозы (10); длительное воздействие глюкокортикоидов вызывает снижение циркулирующего остеокальцина, что, в свою очередь, может повышать инсулинорезистентность (72).

Биологические эффекты кортизола могут модулироваться в тканях-мишенях за счет активности ферментов 11β-гидроксистероиддегидрогеназы (11βHSD); изоформа 1 этого фермента превращает кортизон в кортизол, усиливая его действие в печени и жировой ткани, где он преимущественно экспрессируется (13). Сверхэкспрессия 11βHSD в жировой ткани коррелирует с развитием инсулинорезистентности и ожирения (5). Наконец, полиморфизм рецепторов глюкокортикоидов также может играть роль в развитии метаболических осложнений (64). Было обнаружено, что полиморфизм A3669G играет защитную роль при СК (53, 56).

Примечательно, что ГК индуцируют инсулинорезистентность также через изменения метаболизма белков и липидов. Действительно, избыток ГК связан с уменьшением синтеза белка и увеличением деградации белка, что приводит к увеличению количества аминокислот, и нарушает различные стадии внутриклеточные пути, связанные с активацией рецепторов инсулина. Более того, избыток ГК связан с усилением липолиза с последующим повышением содержания жирных кислот, ответственных за нарушение поглощения и метаболизма глюкозы (55).

Избыток ГК связан с повышенной продукцией глюкозы из-за стимуляции глюконеогенеза и развития инсулинорезистентности, главным образом в печени и скелетных мышцах, что снижает синтез гликогена и поглощение глюкозы. Механизмы, лежащие в основе этого феномена, представлены нарушением сигнального каскада инсулиновых рецепторов, управляемым ГК прямо или косвенно через стимуляцию липолиза и протеолиза. Воздействие ГК на жировую ткань, выражающееся в нарастании висцерального ожирения, способствует развитию метаболического синдрома, ухудшающего инсулинорезистентность. Совокупность этих эффектов вызывает нарушение толерантности к глюкозе и СД у пациентов с синдромом Кушинга.

Терапевтические аспекты. Поскольку диабет является следствием избытка кортизола, лечение основного заболевания у этих пациентов, несомненно, необходимо. Несмотря на растущий интерес к медикаментозной терапии, подход первой линии по-прежнему остается транссфеноидальным хирургическим вмешательством (45), которое обеспечивает, когда уровень ремиссии находится в диапазоне от 65% до 90%, с риском рецидива через 10лет в диапазоне от 10% до 20%; для макроаденом частота ремиссии ниже, и рецидивы, как правило, возникают раньше, чем у микроаденом (34). Лучевая терапия может использоваться в качестве лечения второй линии у пациентов с хроническим или рецидивирующим заболеванием после операции или когда операция противопоказана. Оба метода лечения могут вызвать гипопитуитаризм (включая дефицит ГР), который, если его не лечить, может изменить метаболизм глюкозы и повысить риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов (20).

Билатерал адреналэктомия вызывает стойкую надпочечниковую недостаточность и несет в себе риск прогрессирования кортикотрофной опухоли (синдром Нельсона). У таких пациентов следует избегать чрезмерного лечения гипоадренализма из-за его роли в обострении некоторых стойких осложнений СК, таких как гипергликемии (39, 29).

Нормализация уровня кортизола после операции обычно сопровождается улучшением метаболизма глюкозы у пациентов, но может сохраняться инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые риски (14), особенно у пациентов с генетической предрасположенностью и/или стойким висцеральным ожирением (67). Это означает, что специфическое, хотя обычно в более низких дозах, гипогликемическое лечение может потребоваться даже при ремиссии после операции (16).

Медикаментозная терапия в настоящее время считаются терапевтическим подходом второй или третьей линии терапии у пациентов с СК. Медикаментозная терапия может использоваться до и/или после операции у пациентов с персистирующим или рецидивирующим заболеванием; до и после лучевой терапии гипофиза, в ожидании воздействия радиации или в качестве лечения первой линии, главным образом, в случаях, когда операция противопоказана (из-за болезни пациента) или отказ от операции, эктопическая секреция АКТГ или в случаях широко распространенного метастатического заболевания. Выбор медикаментозной терапии может повлиять на исход ГК-индуцированного СД из-за специфического воздействия некоторых лекарств на метаболизм глюкозы, а также на уровень кортизола (44, 21, 7, 43, 49, 35).

Целью лечения, направленного на надпочечники, является снижение секреции кортизола надпочечниками. Наиболее часто применяемыми или разрабатываемыми в настоящее время методами лечения являются кетоконазол, метирапон, митотан, этомидат и LCI699. Их можно использовать при любой форме СК, и они могут быть очень эффективными при контроле избытка кортизола. Кетоконазол, метирапон и LCI699 являются дозозависимыми обратимыми ингибиторами синтеза кортизола надпочечников, действующими на один или несколько ферментов, ответственных за стероидогенез надпочечников (62).

Было показано, что в дозах от 200 до 1200 мг в день кетоконазола (ингибитора стероидогенеза) улучшает метаболизм глюкозы у пациентов с СК и у пациентов с СД 2 типа (65, 42, 12, 40, 68, 11, 36, 2, 51). Марин и Биркетведт (2) изучали влияние 400мг перорального кетоконазола ежедневно на 30 женщин с висцеральным ожирением, ИР и СД 2 типа в рандомизированном двойном слепом периоде в течение 3 месяца. Через 3 месяцев наблюдалось статистически значимое улучшение нескольких факторов риска, связанных с метаболическим синдромом (ИР, общий холестерин, уровни глюкозы натощак, уровни HbA1c и артериальное давление) (2). В 2008 году Castinetti et al. (40) ретроспективно оценили 38 пациентов с СК, получавших кетоконазол в дозе 200–1200 мг/сут в среднем в течение 23 месяцев (диапазон: от 6 до 72 месяцев); все 5 пациентов с СД достигли гормонального контроля, связанного с улучшением метаболизма (на основании мониторинга HbA1c и с проведением противодиабетической терапии).

Агонисты дофамина оказывают ингибирующее действие на секрецию АКТГ, опосредованную дофаминовым рецептором D2, который экспрессируется более чем в 75% кортикотрофных аденом гипофиза (66). Каберголин является наиболее часто используемым препаратом этого класса, который может улучшить толерантность к глюкозе у пациентов с СК не только как следствие снижения уровня кортизола, но и непосредственно влияя на гомеостаз глюкозы.

Положительное влияние каберголина на метаболизм глюкозы было подтверждено несколькими небольшими проспективными рандомизированными исследованиями, проведенными у пациентов с диабетом и ожирением (23, 3, 48). Бромокриптин (другой агонист дофаминовых рецепторов) улучшал гомеостаз глюкозы у пациентов с СД 2 типа, вероятно, за счет стимуляции обратного захвата глюкозы внутренними органами и облегчения инсулино-опосредованного подавления продукции глюкозы в печени (4). В последнее время большое внимание уделяется действию дофамина на гомеостаз глюкозы на центральном и периферическом уровнях, влияя как на вегетативную нервную систему, так и на эндокринную систему.

Небольшое исследование с участием 14 пациентов с СК выявило большую эффективность комбинированной терапии каберголином и кетоконазолом по сравнению с любым из этих препаратов по отдельности не только с точки зрения гормонального контроля, но и с точки зрения улучшения метаболизма глюкозы (71): уровень HbA1c (медиана: 54ммоль/моль; диапазон: от 38 до 114 ммоль/моль на исходном уровне) существенно не снизились после 6

месяцев монотерапии (медиана: 51ммоль/моль; диапазон: от 38 до 92 ммоль/моль), тогда как значительное снижение было зарегистрировано еще через 6 месяцев комбинированного лечения каберголином и кетоконазолом (медиана: 44ммоль/моль; диапазон: от 37 до 78 ммоль/моль; P = 0,045 по сравнению с исходным уровнем и P = 0,02 по сравнению с монотерапией) (15). Эти данные могут указывать на синергетический эффект снижения глюкозы от комбинации каберголина и кетоконазола.

Как показали Colao et al. (19) пациенты, излеченные от СК, у которых уровень кортизола в сыворотке и мочи нормальный в течение как минимум 5 лет, имеют более высокую распространенность атеросклероза, чем здоровые люди в контрольной группы, и имеют несколько клинических и биохимических отклонений, типичных для активной СК, например, ожирение, гипертония, НТГ, гиперлипидемия и гиперкоагуляция. Эти особенности означают, что пациенты, у которых в анамнезе есть СК, несут более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем население в целом, хотя и ниже, чем у пациентов с активным заболеванием. Соотношение талии и бедер значительно коррелирует с несколькими метаболическими и сосудистыми параметрами у пациентов, излечившихся от СК. Следовательно, вероятно, что постоянно измененное распределение жира в организме играет ключевую роль в генезе метаболического синдрома у пациентов, излечившихся от СК.

Другие проспективные исследования [Faggiano et al., 2003 (24); Giordano et al., 2011 (70)] сообщили об аналогичных результатах у пациентов с СК. Хотя хорошо известно, что ГК вызывают СД, в исследованиях специально не изучалась роль противодиабетической терапии в лечении гипергликемии у пациентов с эндогенным СК, и в нескольких исследованиях сообщалось о влиянии некоторых противодиабетических средств на экзогенную ГК-индуцированную гипергликемию. Таким образом, существует нехватка доказательств оптимального лечения и рекомендации у пациентов СК с нарушениями метаболизма глюкозы.

Заключение. сохранение метаболического синдрома после нормализации уровня кортизола означает, что эти люди все еще находятся в группе высокого сердечно-сосудистого риска, несмотря на ремиссию СК.

Ранняя диагностика СК может уменьшить количество осложнений, связанных с заболеванием, и увеличивает продолжительность жизни пациентов, а СД является одним из наиболее часто встречающие и недооцененные осложнения СК. Соответствующее лечение основано на приеме противодиабетических препаратов и, в первую очередь, лечение основного заболевания. Транссфеноидальная хирургия остается наиболее эффективным лечением для контроля метаболизма кортизола и глюкозы, поскольку может гарантировать длительную ремиссию у большого процента пациентов.

Если основное заболевание находится под оптимальным контролем и экзогенные глюкокортикоиды отменены, диабет, вероятно, вылечится, но метаболизм глюкозы следует контролировать в долгосрочной перспективе. Лечение диабета должно быть особенно агрессивным, когда синдром Кушинга не контролируется биохимически с помощью нейрохирургами.

Литературы

1. Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F, Athyros VG, Karagiannis A, KitaM,Mikhailidis DP. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? Metabolism. 2015;62(1):21–33.
2. Arakaki R, Welles B. Ketoconazole enantiomer for the treatment of diabetes mellitus. Expert Opin Investig Drugs. 2017;19(2):185–194.

3. Bahar A, Kashi Z, Daneshpour E, Akha O, Ala S. Effects of cabergoline on blood glucose levels in type 2 diabetic patients: A double-blind controlled clinical trial. Medicine (Baltimore). 2016;95(40): e4818.

4. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, Mantero F, Scaroni C. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? Pituitary. 2014;17(2):109–117.

5. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C, Finck BN, Knutsen RH, Leone TC, Coleman T, Mecham RP, Kelly DP, Semenkovich CF. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR-alpha dependent in LDL receptor-null mice. Nat Med. 2018;9(8): 1069–1075.

6. Bertagna X. Management of endocrine disease: Can we cure Cushing's disease? A personal view. Eur J Endocrinol. 2018;178(5):R183–R200. doi:10.1530/EJE-18-0062

7. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, NewellPrice J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2018;93(7):2454–2462.

8. Boscaro M, Bertherat J, Findling J, Fleseriu M, Atkinson AB, Petersenn S, Schopohl J, Snyder P, Hughes G, TrovatoA,Hu K, Maldonado M, Biller BM. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. Pituitary. 2014;17(4):320–326.

9. Boyle PJ. Cushing's disease, glucocorticoid excess, glucocorticoid deficiency, and diabetes. Diabetes Res. 1993; 1:301–308.

10. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Res´endiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. Diabetes Res Clin Pract. 2018;103(3):458–465.

11. Cassuto H, Kochan K, Chakravarty K, Cohen H, Blum B, Olswang Y, Hakimi P, Xu C, Massillon D, Hanson RW, Reshef L. Glucocorticoids regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver via an extended glucocorticoid regulatory unit. J Biol Chem. 2015;280(40):33873–33884.

12. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? J Clin Endocrinol Metab. 2019;99(5): 1623–1630.

13. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2018;158(1):91–99.

14. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). J Clin Endocrinol Metab. 2017;86(8):3568–3573.

15. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art. Endocrine. 2014; 47(1):9–20.

16. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012;366(10):914–924.

17. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. J Clin Endocrinol Metab. 2016;84(8): 2664–2672.

18. de Guia RM, Rose AJ, Herzig S. Glucocorticoid hormones and energy homeostasis. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;19(2):117–128.

19. Dirlewanger M, Schneiter PH, Paquot N, Jequier E, Rey V, Tappy L: Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. Clin Nutr 2019;19:29–34.

20. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. J Clin Endocrinol Metab. 2013;88(6):2527–2533.

21. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-H¨aggstrom M, ¨ Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. J Clin Endocrinol Metab. 2016;91(10):3954–3961.

22. Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(1):1–12.

23. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoidinduced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014;43(1):75–102.

24. Gibson CD, Karmally W, McMahon DJ, Wardlaw SL, Korner J. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. Diabetes Obes Metab. 2012;14(4):335–340.

25. Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D'Angelo V, Berardelli R, Karamouzis I, Forno D, Zinn`a D, Maccario M, Ghigo E, Arvat E. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(3):354–360

26. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Clinical review: Growth hormone and cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab. 2015;90(3):1864–1870/

27. Gungunes A, Sahin M, Demirci T, Ucan B, Cakir E, Arslan MS, Unsal IO, Karbek B, Calıskan M, Ozbek M, Cakal E, Delibasi T. Cushing's syndrome in type 2 diabetes patients with poor glycemic control. Endocrine. 2014;47(3): 895–900.

28. Henley DE, Lightman SL. Cardio-metabolic consequences of glucocorticoid replacement: relevance of ultradian signalling. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(5):621–628.

29. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, et al. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. Endocrine. 2018;62(3):712–720. doi:10.1007/s12020-018-1709-y

30. Jia Y, Viswakarma N, Fu T, Yu S, Rao MS, Borensztajn J, Reddy JK. Conditional ablation of mediator subunit MED1 (MED1/PPARBP) gene in mouse liver attenuates glucocorticoid receptor agonist dexamethasone-induced hepatic steatosis. Gene Expr. 2019;14(5):291–306.

31. Kahn SE: The relative contributions of insulin resistance and beta cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia 2013;46:3–19.

32. Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2019;89:2548–2556.

33. Krarup T, Krarup T, Hagen C. Do patients with type 2 diabetes mellitus have an increased prevalence of Cushing’s syndrome? Diabetes Metab Res Rev. 2017; 28(3):219–227.

34. llrich S, Berchtold S, Ranta F, et al: Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. Diabetes 2015; 54:1090–1099.

35. Madrazo-Atutxa A, Alvarez-Rios AI, In- ´ fantes-Fontan R, Garcia-Arn´ ´ es JA, Lillo-Muñoz JA, Aulinas A, Urgell-Rull E, Boronat M, Sanchez-de-Abajo ´ A, Fajardo-Montañana C, Ortuño-Alonso M, Salinas1Vert I, Granada ML, Cano DA, Leal-Cerro A; Spanish CRISALIDA Study Group. A Probabilistic Model for Cushing’s Syndrome Screening in At-Risk Populations: A Prospective Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(10):3747–3754.

36. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Ther Clin Risk Manag. 2020;6:505–516.

37. Marin P, Birketvedt GS. Cortisol Regulation in the Metabolic Syndrome. A Novel Therapeutic Approach. Immunology‘Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry 2020; 10(2):76-83.

38. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, et al: High dose but not low dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta cells in normal men. J Clin Endocrinol Metab 2016; 81:2621–2626.

39. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. Trends Endocrinol Metab. 2017;22(12):499–506.

40. Mazziotti G, Porcelli T, Bianchi A, Cimino V, Patelli I, Mejia C, Fusco A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Glucocorticoid replacement therapy and vertebral fractures in hypopituitary adult males with GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2018;163(1):15–20.

41. Mert M, Kocabay G. Effectiveness of chronic treatment with ketoconazole in a patient with diabetic Cushing’s disease resistant to surgery. Endokrynol Pol. 2011;62(3): 271–274.

42. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing’s syndrome. Medicina (B Aires). 2017;67(1):26–31.

43. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Iorio L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Arosio M, Scillitani A, Chiodini I. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;73(2):161–166.

44. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, NewellPrice J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807–2831.

45. Nieman LK. Update in the medical therapy of Cushing’s disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(4): 330–334.

46. Pankiv VI. Cushing’s disease: diagnosis, clinic, treatment. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2017;(37):159-167. (in Ukrainian)

47. Patel R, Patel M, Tsai R, Lin V, Bookout AL, Zhang Y, Magomedova L, Li T, Chan JF, Budd C, Mangelsdorf DJ, Cummins CL. LXRb is required for glucocorticoidinduced hyperglycemia and hepatosteatosis in mice. J Clin Invest. 2018;121(1):431–441.

48. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, Katseli A, Vassilatou E, Papanastasiou L, Piaditis G, Zografos GN. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome. Surg Endosc. 2013;27(6):2145–2148.

49. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyazaki Y, Mahankali A, Kumar V, Pipek R, Iozzo P, Lancaster JL, Cincotta AH, DeFronzo RA. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2016;23(8): 1154–1161.

50. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev. 2015;36(4): 385–486.

51. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A: Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;37: 135–149.

52. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M, Annunziato L, Lombardi G, Colao A, Hofland LJ, Lamberts SW. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2014;89(5):2452–2462.

53. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. Am J Med. 2010;13(5): 597–614.

54. Puthanveetil P, Rodrigues B. Glucocorticoid excess induces accumulation of cardiac glycogen and triglyceride: suggested role for AMPK. Curr Pharm Des. 2013;19(27):4818–483.

55. Raskin P, Cincotta AH. Bromocriptine-QR therapy for the management of type 2 diabetes mellitus: de1velopmental basis and therapeutic profile summary. Expert Rev Endocrinol Metab. 2016;11(2):113–148.

56. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D: Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. Acta Diabetol 2019; 46:85–95.

57. Rhee J, Inoue Y, Yoon JC, Puigserver P, Fan M, Gonzalez FJ, Spiegelman BM. Regulation of hepatic fasting response by PPARgamma coactivator-1alpha (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4alpha in gluconeogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;100(7): 4012–4017.

58. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor detect of insulin action. J Clin Endocrinol Metab. 2014;54(1):131–138.

59. Rooney DP, Neely RD, Cullen C, et al: The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity in insulin action. J Clin Endocrinol Metab 2013;77:1180–1183.

60. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome–killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet. 2013;320(8299):646–649.

61. Rubens R, Schopohl J, Gu F, Van Gaal L, Bertherat J, Ligueros-Saylan M, Trovato A, Hughes G, Salgado LR, Boscaro M, Pivonello R; Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, openlabel extension trial. Pituitary 2015;18(5):604–61.

62. Saad MJ, Folli F, Kahn JA, Kahn CR: Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone treated rats. J Clin Invest 2013;92:2065– 2072.

63. Schwartz SL, Rendell M, Ahmann AJ, Thomas A, ArauzPacheco CJ, Welles BR. Safety profile and metabolic effects of 14 days of treatment with DIO-902: results of a phase IIa multicenter,

randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2018;30(6): 1081–1088.

64. Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR: Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. Recent Prog Horm Res 2014;59:359–393.
65. Sommerfeld A, Krones-Herzig A, Herzig S. Transcriptional co-factors and hepatic energy metabolism. Mol Cell Endocrinol. 2019;332(1-2):21–31.
66. Steger DJ, Grant GR, Schupp M, Tomaru T, Lefterova MI, Schug J, Manduchi E, Stoeckert CJ Jr, Lazar MA. Propagation of adipogenic signals through an epigenomic transition state. Genes Dev. 2010;24(10):1035–1044.
67. Taghavi SM, Fatemi SS, Rokni H. Cabergoline effect on blood sugar in type 2 diabetic patients with oral agent failure. Med J Malaysia. 2017;67(4):390–392.
68. Urbanic RC, George JM. Cushing's disease–18 years' experience. Medicine (Baltimore). 2010;60(1):14–24
69. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodr´ıguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(5):735–742.
70. van Raalte D, Nofrate V, Bunck M, Van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nãssander U, Heine R, Mari A, Dokter W, Diamant M: Acute and two-week exposure o prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. Eur J Endocrinol 2015;162: 729–735.
71. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest. 2019;39(2):81–93.
72. Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, et al: The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. Mol Endocrinol 2015;19:3001–3022.
73. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, Tzavara I. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow1up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;70(5):674–679..
74. Vegiopoulos A, Herzig S: Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Mol Cell Endocrinol 2017;275:43–61.
75. Wang Y, Yan C, Liu L, Wang W, Du H, Fan W, Lutfy K, Jiang M, Friedman TC, Liu Y. 11b-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 shRNA ameliorates glucocorticoidinduced insulin resistance and lipolysis in mouse abdominal adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015;308(1):E84–E95.
76. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev. 2019;91(3):795–826.